

Ácido tranexâmico para trauma: revisão narrativa

Tranexamic acid for trauma: narrative review

GABRIEL MARTINEZ¹, JÚLIO FLÁVIO MEIRELLES MARCHINI¹, DIEGO ADÃO FANTI SILVA²

¹ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O trauma constitui uma das principais causas de óbito e incapacidade em todo mundo. Um dos principais tratamentos para essa situação é a infusão de ácido tranexâmico em pacientes com coagulopatia induzida pelo trauma ou mesmo traumatismo craniocéfálico. Discutimos as evidências acerca da utilização desse medicamento nos pacientes vítimas de trauma com as condições descritas. Assim, esta revisão narrativa teve o objetivo de apontar os resultados, as divergências e as perspectivas dos principais estudos e das novas recomendações relacionados à infusão de ácido tranexâmico em pacientes com coagulopatia induzida pelo trauma e traumatismo craniocéfálico.

Descritores: Ácido tranexâmico; Hemorragia; Traumatismos craniocerebrais; Ferimentos e lesões

ABSTRACT

Trauma is one of the main causes of death and disability worldwide. One of the main treatments for this situation is the infusion of tranexamic acid in patients with trauma-induced coagulopathy or even traumatic brain injury. We discuss the evidence on the use of this drug in trauma patients with the conditions described. Thus, this narrative review aimed to point out the results, divergences and new perspectives of the main studies and new recommendations related to tranexamic acid infusion in patients with trauma-induced coagulopathy and traumatic brain injury.

Keywords: Tranexamic acid; Hemorrhage; Craniocerebral trauma; Wounds and injuries

INTRODUÇÃO

O trauma é uma doença com grande repercussão para a saúde pública mundial, correspondendo a aproximadamente 8% da causa de todos os óbitos registrados anualmente.¹ Dentre as principais causas de mortalidade e morbidade relacionadas ao trauma, destacam-se o traumatismo craniocéfálico (TCE) e a coagulopatia induzida pelo trauma (CIT).^{2,3}

A CIT é altamente complexa, e não há um consenso que a defina com precisão.^{4,5} Contudo, a CIT está presente em 25 a 35% dos pacientes

vítimas de politraumatismo e contribui com 50% dos óbitos relacionados ao trauma em pacientes com hemorragia grave no ambiente pré-hospitalar.⁴ Já o TCE afeta de 27 a 69 milhões de civis anualmente, com aproximadamente 39% de mortalidade devido à lesão e 60% com algum grau de dano neurológico funcional, acarretando inúmeros problemas socioeconômicos globalmente.^{3,6}

Em detrimento da gravidade de ambas as situações, várias formas de tratamento têm sido estudadas; dentre elas, o ácido tranexâmico (ATX).⁷ Esse medicamento é um inibidor da fibrinólise

Recebido: 29/12/2023 • Aceito: 6/9/2024

Autor correspondente:

Name: Gabriel Martinez
E-mail: gabs.marti95@gmail.com

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Martinez G, Marchini JF, Silva DA. Ácido tranexâmico para trauma: revisão narrativa. JBMEDE. 2024;4(3):e24025.

Gabriel Martinez: <https://orcid.org/0000-0003-4096-435X>; <http://lattes.cnpq.br/5275349467040103> • Júlio Flávio Meirelles Marchini: <https://orcid.org/0000-0002-2279-1945>; <http://lattes.cnpq.br/1583478095934411> • Diego Adão Fanti Silva: <https://orcid.org/0000-0002-2385-0193>; <http://lattes.cnpq.br/5917821064241910>

DOI: 10.54143/jbmede.v4i3.164

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



que atua no bloqueio da síntese de plasmina, inibindo a atividade proteolítica dos ativadores de plasminogênio.⁸ A infusão desse medicamento em alguns estudos em pacientes com CIT ou TCE teve o intuito de avaliar se haveria redução de mortalidade, obtendo-se vários resultados divergentes, tanto no ambiente intra-hospitalar quanto no extra-hospitalar.⁹⁻²⁰

Assim, esta revisão narrativa tem o objetivo de apontar os resultados, as divergências e as novas perspectivas dos principais estudos e das novas recomendações relacionados à infusão de ATX em pacientes com CIT e TCE.

ÁCIDO TRANEXÂMICO NA COAGULOPATIA INDUZIDA PELO TRAUMA

O principal estudo da utilização de ATX em pacientes com hemorragia secundária ao trauma foi o CRASH-2.⁹ Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado em 274 hospitais de 40 países e que contou com a análise de 20.207 participantes randomizados.

Os participantes incluídos no estudo eram adultos (idade > 18 anos) que sofreram trauma dentro de 8 horas do incidente com hemorragia significativa ou considerados como risco de hemorragia significativa (frequência cardíaca > 110 bpm e/ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg). O estudo avaliou, como desfecho primário, se a infusão de ATX nos participantes do grupo intervenção (1g ao longo de 10 minutos seguida de 1g ao longo de 8 horas) alteraria a mortalidade intra-hospitalar dentro de 4 semanas após a lesão. Ressalta-se que a maior parte da amostra deste estudo era composta predominantemente de trauma contuso e com boa reserva fisiológica (pressão arterial sistólica > 90 mmHg, frequência cardíaca < 100 bpm e Glasgow > 13).

Após a análise dos dados, o desfecho primário do estudo mostrou diminuição significativa na mortalidade por todas as causas nos primeiros 28 dias no grupo que recebeu a intervenção (redução risco absoluta de 1,5%; risco relativo [RR] de 0,91; intervalo de confiança de 95% 0,85-0,97; valor de

$p = 0,0035$). Contudo, a análise de subgrupos desse estudo demonstrou que o benefício da infusão de ATX ocorreu em participantes vítimas de trauma dentro das 3 primeiras horas do evento, além de não ter diferença significativa em ambos os grupos para necessidade de transfusão sanguínea, intervenção cirúrgica ou ocorrência de episódios tromboembólicos.⁹

A utilização do ATX em participantes com sangramento secundário a trauma foi posteriormente endossada pela revisão sistemática publicada em 2015 na *Cochrane Library*, na qual o estudo CRASH-2 contribuiu com 99% dos dados.¹⁰ Além do mais, o CRASH-2 é o trabalho que sustenta a recomendação do ATX no tratamento de choque hemorrágico secundário ao trauma.⁷

ÁCIDO TRANEXÂMICO NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

A primeira grande evidência do uso de ATX em participantes com TCE foi publicada em 2014, na qual uma metanálise avaliou dois ensaios clínicos randomizados envolvendo 3 países e 497 participantes.¹¹ O desfecho primário analisado não foi a mortalidade intra-hospitalar, mas a progressão da hemorragia intracraniana após 24 a 48 horas depois da infusão de ATX. Apesar da significativa redução da expansão da hemorragia intracraniana (RR de 0,76; IC95% 0,58-0,98; valor de $p = 0,45$; $I^2 = 0,0\%$), não houve benefício na redução da mortalidade intra-hospitalar (RR de 0,64; IC95% 0,41-1,02; valor de $p = 0,77$; $I^2 = 0,0\%$).¹¹

O estudo que avaliou a mortalidade após a infusão de ATX em participantes com TCE foi o CRASH-3.¹² Este trabalho foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e placebo-controlado que avaliou o efeito da administração intravenosa de ATX na mesma dose do estudo CRASH-2, na mortalidade de participantes adultos vítimas de TCE dentro de 3 horas da lesão, sem choque hemorrágico, que apresentavam score 12 ou menor na escala de coma de Glasgow ou presença de qualquer sangramento intracraniano demonstrado na tomografia computadorizada.¹²

Foram randomizados 9.127 participantes, provenientes de 175 hospitais de 29 países. O desfecho primário analisado foi o óbito relacionado ao TCE no ambiente intra-hospitalar dentro de 28 dias. Os resultados foram semelhantes e sem diferença estatística significativa, tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo (18,5% *versus* 19,8%; RR de 0,94; IC95% 0,86-1,02). Contudo, a análise de subgrupo, após a exclusão dos participantes que apresentavam pontuação 3 na escala de coma de Glasgow ou pupilas midriáticas bilateralmente, demonstrou benefício na população com TCE leve a moderado (escala de coma de Glasgow de 9 a 15; RR de 0,78; IC95% 0,64-0,95), mas não em TCE grave (escala de coma de Glasgow < 9; RR de 0,99; IC95% 0,91-1,07).¹² Apesar de demonstrar benefício no subgrupo com TCE leve a moderado, a hipótese da infusão de ATX nessa população ainda precisa ser confirmada em estudos posteriores para melhor validação científica.

ÁCIDO TRANEXÂMICO NO AMBIENTE PRÉ-HOSPITALAR

O primeiro estudo randomizado no ambiente pré-hospitalar que avaliou a infusão de ATX em participantes com risco de choque hemorrágico secundário a trauma foi o STAAMP.¹³ Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado e incluiu 927 participantes que foram randomizados para receber 1g de ATX por via intravenosa no ambiente extra-hospitalar (por meio de transporte terrestre ou aéreo) ou placebo, com o objetivo primário de avaliar a mortalidade dentro de 30 dias.¹³

Os participantes incluídos neste estudo eram adultos (idade > 18 anos) e foram elegíveis aqueles que apresentaram um episódio de hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) ou um episódio de taquicardia (frequência cardíaca > 110 bpm) até 2 horas após a ocorrência de um trauma. Além disso, os participantes randomizados para receber ATX no ambiente extra-hospitalar também foram randomizados no intra-hospitalar para receber a dose abreviada (somente 1g de ATX do extra-hospitalar),

a dose padrão (2 g ao todo de ATX, no mesmo esquema de infusão do CRASH-2) ou a dose repetida (3g ao todo de ATX, sendo dois bólus de 1g e a infusão durante 8 horas de 1 g).¹³

O desfecho primário demonstrou que não houve alteração significativa de mortalidade dentro de 30 dias nos participantes que receberam a infusão de ATX no ambiente extra-hospitalar (*hazard ratio* de 0,81; IC95% 0,59-1,11; valor de p de 0,18), contudo a análise de subgrupo apontou que os participantes que receberam ao todo 3g de ATX resultou em menor mortalidade dentro de 30 dias (RR de 0,73; IC95% 0,54-0,99; valor de p de 0,04), o que também se repetiu no subgrupo que recebeu a infusão com menos de 1 hora do trauma (RR de 0,60; IC95% 0,44-0,83; valor de p de 0,002) e naqueles que apresentam pressão arterial sistólica < 70 mmHg (RR de 0,52; IC95% 0,52-0,80; valor de p de 0,003).¹³

Outro estudo que avaliou o benefício da infusão de ATX em participantes com CIT em ambiente extra-hospitalar foi o PATCH-Trauma.¹⁴ Este estudo foi um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e avaliou 1.307 participantes em 15 serviços de emergências extra-hospitalar da Austrália, Nova Zelândia e Alemanha.

O objetivo primário foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia com ATX na dose de 1 g intravenosa iniciada em até 3 horas após o evento traumático e antes da admissão hospitalar em participantes com idade ≥ 18 anos e com trauma grave e com risco de coagulopatia induzida através do escore *COAgulopathy in Severe Trauma* (COAST) com pontuação > 3 (**Tabela 1**).¹⁴

Tabela 1. Escore *COAgulopathy in Severe Trauma*

Variável	Apresentação	Pontuação
Encarceramento veicular	Presente	1
Pressão arterial sistólica	< 100 mmHg	1
	< 90 mmHg	2
Temperatura	< 35°C	1
	< 32°C	2
Trauma tórax suspeito	Presente	1
Trauma intra-abdominal ou pélvico suspeito	Presente	1

Os participantes foram randomizados em dois grupos: 661 participantes receberam 1 g de ATX no pré-hospitalar, seguido de 1 g em 8 horas após admissão hospitalar. No outro braço, 646 participantes receberam placebo no lugar da droga. O desfecho primário foi a avaliação da funcionalidade após 6 meses pela ferramenta *Glasgow Outcome Scale-Extended* (GOS-E), um escore de desfecho funcional que pontua de 1 (óbito) até 8 (excelente recuperação sem prejuízo funcional); no estudo, foi definido desfecho funcional favorável GOS-E ≥ 5 pontos. Não houve diferença significativa nos resultados funcionais entre os participantes que usaram ATX e os que usaram placebo (RR de 1,00; IC95% 0,90-1,12; valor de p de 0,95). No entanto, o estudo encontrou tendência a menor mortalidade geral nas primeiras 24 horas (RR de 0,69; IC95% 0,51-0,94) e nos 28 dias (RR de 0,79; IC95% 0,0-0,94) após a lesão no grupo que recebeu a intervenção.¹⁴

Outro estudo realizado em ambiente pré-hospitalar também avaliou a infusão de ATX em participantes com TCE.¹⁵ Foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado em 39 serviços médicos de emergência e 20 centros de trauma nos Estados Unidos e no Canadá. Os participantes incluídos nesse estudo tinham idade ≥ 15 anos, sofreram TCE (contuso ou penetrante) dentro de 2 horas da lesão, além do escore na escala de coma de Glasgow de 3 a 12, tinham pelo menos uma pupila reativa e pressão arterial sistólica de pelo menos 90 mmHg.¹⁵

Os 963 participantes selecionados foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos: bólus único intravenoso de 2 g de ATX no ambiente pré-hospitalar ou bólus de 1 g de ATX no pré-hospitalar seguido de 1 g infundido em 8 horas no intra-hospitalar ou infusão de placebo. O desfecho primário analisado foi o neurológico em 6 meses por meio da do GOS-E (considerado favorável se > 4 pontos), e o desfecho secundário foi a mortalidade em 28 dias e progressão da hemorragia intracraniana.¹⁵

Não houve diferença significativa no desfecho neurológico em 6 meses (diferença ajustada de

3,5%; IC95% -0,9%-10,2%; valor de p de 0,16), além de não apresentar redução na mortalidade em 28 dias em todos os regimes de infusão do ATX (diferença ajustada de -2,9%; IC95% -7,9%-2,1%; valor de p de 0,26) ou progressão da hemorragia intracraniana (diferença ajustada de -5,4%; IC95% -12,8%-2,1%; valor de p de 0,16).¹⁵

Por fim, após 4 meses do estudo PATCH-Trauma, foi publicada uma revisão sistemática com metanálise que analisou os três estudos clínicos randomizados citados.¹⁶ Os resultados dessa metanálise demonstraram que há benefício da infusão de ATX nesses participantes no ambiente pré-hospitalar com redução de mortalidade por todas as causas em 30 dias (RR de 0,82; IC95% 0,69-0,97; valor de p de 0,02; I^2 de 0%), porém sem efeito no status neurológico favorável após 6 meses (RR de 1,00; IC95% 0,93-1,09; valor de p de 0,94; I^2 de 0%).¹⁶

PERSPECTIVAS

A décima edição do *Prehospital Trauma Life Support* (PHTLS), um guia muito utilizado como base para as condutas em participantes vítimas de trauma em ambiente pré-hospitalar, trouxe a atualização da dose de ATX em participantes com hemorragia secundária ao trauma, trocando a dose anterior de 1 g por via intravenosa para 2 g em dose única por via intravenosa ou intraóssea, tanto para participantes com possível necessidade de transfusão sanguínea (choque hemorrágico, amputações significativas, trauma penetrante no tórax etc.), quanto para os participantes com sinais de TCE significativa (alteração do nível de consciência associada à lesão por ondas de choque ou trauma contuso) dentro de 3 horas da lesão.¹⁷

A maioria dessas recomendações foi baseada nos estudos de ambiente pré-hospitalar tático e nas situações de combate.¹⁸ Contudo, o uso de ATX em participantes com TCE continua com benefício incerto; além disso, a utilização de 2 g de ATX nesses participantes demonstrou aumento da incidência de convulsão sem alterar eventos adversos maiores.¹⁵ Além do mais, o estudo MATTERS,

uma análise retrospectiva realizado em ambiente de combate tático, demonstrou que a utilização de 1 g de ATX reduziu a mortalidade em participantes gravemente lesionados, com trauma penetrante ou necessitando mais de dez unidades de concentrado de hemácias quando comparados aos participantes que não receberam ATX (mortalidade de 14,4% versus 28,1%; valor de p de 0,004).¹⁹

Apesar da discussão, a dose certa de ATX em participantes com CIT continua incerta. Estudo recente publicado em outubro de 2023 analisou uma coorte de um centro de trauma do Reino Unido em participantes adultos que receberam ATX após acionamento do protocolo de sangramento.²⁰ No período de 11 anos desse estudo, 525 participantes foram analisados e três grupos foram identificados: os que receberam somente 1 g de ATX, os que receberam 1 g em bólus mais 1 g em infusão contínua por 8 horas e os que receberam um bólus único de 2 g de ATX. O desfecho analisado foi a mortalidade em 28 dias, que não demonstrou diferença significativa nesses três grupos.²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de ácido tranexâmico é seguro e demonstrou benefício na redução da mortalidade dos pacientes que apresentam CIT e, com certo grau de incerteza, naqueles com TCE leve a moderado, desde que infundido o mais precocemente possível em ambas as situações. Apesar disso, outros estudos são necessários para avaliar a dose adequada desse medicamento para a redução da mortalidade por trauma.

REFERÊNCIAS

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10190):e44. Erratum in: *Lancet*. 2018;392(10160):2170.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10262):1562.
- GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):56-87. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20(12):e7.
- Hanley C, Callum J, Jerath A. Tranexamic acid and trauma coagulopathy: where are we now? *Br J Anaesth*. 2021;126(1):12-17.
- Nascimento Júnior B, Scarpelini S, Rizoli S. Coagulopatia no trauma. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2007;40(4):509-17.
- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Panchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;130(4):1080-97.
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):80.
- Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, Yarovoi S, Higazi M, Abdeen S, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood*. 2015;125(16):2558-67.
- CRASH-2 trial collaborators; Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):23-32.
- Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD004896.
- Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2014;32(12):1503-9
- CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10210):1713-1723.
- Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, et al.; STAAMP Study Group. Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;156(1):11-20.
- PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group; Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, Burns B, Gantner DC, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):127-36.
- Rowell SE, Meier EN, McKnight B, Kannas D, May S, Sheehan K, et al. Effect of Out-of-Hospital Tranexamic Acid vs Placebo on 6-Month Functional Neurologic Outcomes in Patients With Moderate or Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA*. 2020;324(10):961-974. Erratum in: *JAMA*. 2020;324(16):1683.
- Acharya P, Amin A, Nallamotu S, Riaz CZ, Kuruba V, Senthilkumar V, et al. Prehospital tranexamic acid in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1284016.
- National Association of Emergency Medical Technicians (U.S.). PHTLS: prehospital trauma life support / National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT). 10th ed. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett; 2023.
- Drew B, Auten JD, Cap AP, Deaton TG, Donham B, Dorlac WC, et al. The Use of Tranexamic Acid in Tactical Combat Casualty Care: TCCC Proposed Change 20-02. *J Spec Oper Med*. 2020;20(3):36-43.
- Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg*. 2012;147(2):113-9.
- Gunn F, Stevenson R, Almuwallad A, Rossetto A, Vulliamy P, Brohi K, Davenport R. A comparative analysis of tranexamic acid dosing strategies in traumatic major hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024;96(2):216-24.